

JC09 Rec'd PCT/PTO 10 JUN 2005

DOCKET NO.: 271626US0PCT

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF: Maria DALKO, et al.

SERIAL NO.: NEW U.S. PCT APPLICATION

FILED: HEREWITH

INTERNATIONAL APPLICATION NO.: PCT/EP03/12507

INTERNATIONAL FILING DATE: November 10, 2003

FOR: USE OF AN ALKYL ETHER OF HYDROXYSTILBENE FOR THE TREATMENT OF DRY SKIN

**REQUEST FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. 119
AND THE INTERNATIONAL CONVENTION**Commissioner for Patents
Alexandria, Virginia 22313

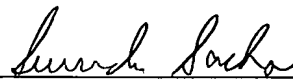
Sir:

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicant claims as priority:

COUNTRY
France**APPLICATION NO**
02 16113**DAY/MONTH/YEAR**
18 December 2002

Certified copies of the corresponding Convention application(s) were submitted to the International Bureau in PCT Application No. PCT/EP03/12507.

Respectfully submitted,
OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,
MAIER & NEUSTADT, P.C.



Norman F. Oblon
Attorney of Record
Registration No. 24,618
Richard L. Treanor
Registration No. 36,379

Customer Number
22850

(703) 413-3000
Fax No. (703) 413-2220
(OSMMN 08/03)

Surinder Sachar
Registration No. 34,423

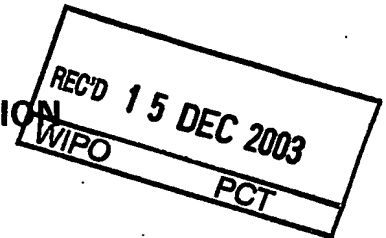
BEST AVAILABLE COPY



216/15
(1)

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION



COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 03 OCT. 2003

Pour le Directeur général de l'Institut national de la propriété Industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 540 W / 260899

REMISE DES PIÈCES DATE 18 DEC 2002 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT 0216113 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 18 DEC. 2002		1. NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE L'OREAL Emmanuelle RENARD - D.I.P.I. 6, rue Bertrand Sincholle 92585 CLICHY CEDEX	
Vos références pour ce dossier (facultatif) OA02462/ER			
Confirmation d'un dépôt par télécopie <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
2. NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
<i>Demande de brevet initiale</i> <i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i>		N° _____ Date ____/____/____ N° _____ Date ____/____/____	
Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i>		<input type="checkbox"/> N° _____ Date ____/____/____	
3. TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Utilisation d'un alkyléther d'hydroxystilbène pour le traitement des peaux sèches.			
4. DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5. DEMANDEUR		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		L'ORÉAL	
Prénoms			
Forme juridique		SA	
N° SIREN		
Code APE-NAF		
Adresse	Rue	14, rue Royale	
	Code postal et ville	75008	PARIS
Pays		France	
Nationalité		Française	
N° de téléphone (facultatif)		01.47.56.71.73	
N° de télécopie (facultatif)		01.47.56.73.88	
Adresse électronique (facultatif)			


Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 540 W / 260899

REMISE DES PIÈCES DATE LIEU N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI		2. NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE L'OREAL Emmanuelle RENARD - D.I.P.I. 6, rue Bertrand Sincholle 92585 CLICHY CEDEX	
Vos références pour ce dossier (facultatif) OA02462/ER			
Confirmation d'un dépôt par télécopie <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
2. NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale ou demande de certificat d'utilité initiale		N°	Date
		N°	Date
Transformation d'une demande de brevet européen Demande de brevet initiale		<input type="checkbox"/>	Date
		N°	Date
3. TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Utilisation d'un alkyléther d'hydroxystilbène pour le traitement des peaux sèches.			
4. DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation Date N° Pays ou organisation Date N° Pays ou organisation Date N° <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5. DEMANDEUR		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		L'ORÉAL	
Prénoms			
Forme juridique		SA	
N° SIREN			
Code APE-NAF			
Adresse	Rue	14, rue Royale	
	Code postal et ville	75008	PARIS
Pays		France	
Nationalité		Française	
N° de téléphone (facultatif)		01.47.56.71.73	
N° de télécopie (facultatif)		01.47.56.73.88	
Adresse électronique (facultatif)			

**BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

REMISE DES PIÈCES DATE 18 DEC 2002 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT 0216113 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI		DB 540 W / 260393	
Vos références pour ce dossier : <i>(facultatif)</i>			OA02462/ER		
6 MANDATAIRE					
Nom			RENARD		
Prénom			Emmanuelle		
Cabinet ou Société			L'ORÉAL		
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel					
Adresse	Rue		6 rue Bertrand Sincholle		
	Code postal et ville		92585	CLICHY Cedex	
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>			01.47.56.71.73		
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>			01.47.56.73.88		
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>					
7 INVENTEUR (S)					
Les inventeurs sont les demandeurs			<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée		
8 RAPPORT DE RECHERCHE			Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)		
Établissement immédiat ou établissement différé			<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		
Paiement échelonné de la redevance			Paiement en trois versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non		
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES			Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention <i>(joindre un avis de non-imposition)</i> <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt <i>(joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence):</i>		
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes					
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Emmanuelle RENARD 18 Décembre 2002			VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI 		

REMISE DES PIÈCES DATE LIEU N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI	
Vos références pour ce dossier : (facultatif)		OA02462/ER	
6 MANDATAIRE			
Nom		RENARD	
Prénom		Emmanuelle	
Cabinet ou Société		L'ORÉAL	
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel			
Adresse	Rue	6 rue Bertrand Sincholle	
	Code postal et ville	92585	CLICHY Cedex
N° de téléphone (facultatif)		01.47.56.71.73	
N° de télécopie (facultatif)		01.47.56.73.88	
Adresse électronique (facultatif)			
7 INVENTEUR (S)			
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée.	
8 RAPPORT DE RECHERCHE		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Paiement échelonné de la redevance		Paiement en trois versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non	
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt (joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence):	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Emmanuelle RENARD 18 Décembre 2002		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI	

La présente invention concerne un procédé de traitement cosmétique des peaux sèches ou du cuir chevelu sec, comprenant l'application topique sur la peau ou le cuir chevelu d'une composition renfermant, dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un alkyléther d'hydroxystilbène avec un alcool en C₁-C₆, linéaire ou ramifié,
5 saturé ou insaturé.

De nombreuses femmes à partir de trente-cinq ans, et plus particulièrement après la ménopause, se plaignent fréquemment du dessèchement de leur peau, et des manifestations d'inconfort ou inesthétiques qui en résultent (desquamation, teint terne,
10 atonie cutanée, tiraillements au niveau du visage). Or, ce dessèchement est dû, comme on le sait maintenant, à une diminution de la production de sébum avec l'âge.

Par ailleurs, les enfants dont la fonction sébacée n'est pas encore active présentent souvent des signes de peau sèche, qui peuvent évoluer en dermatite atopique.
15

Le sébum est le produit naturel de la glande sébacée qui, conjointement à la sueur produite par les glandes eccrines ou apocrines, constitue un hydratant naturel de l'épiderme. Il est constitué essentiellement d'un mélange plus ou moins complexe de lipides. Classiquement, la glande sébacée produit du squalène, des triglycérides, des
20 cires aliphatiques, des cires de cholestérol et éventuellement du cholestérol libre (Stewart, M. E., Semin. Dermatol. 11, 100-105 (1992)). L'action des lipases bactériennes convertit une part variable des triglycérides en acides gras libres.

Le sébocyte constitue la cellule compétente de la glande sébacée. La production de sébum est associée au programme de différenciation terminale de cette cellule. Durant
25 cette différenciation, l'activité métabolique du sébocyte est essentiellement axée sur la biosynthèse des lipides (la lipogénèse) et plus précisément sur la néosynthèse d'acides gras et du squalène.

30 Un composé permettant de stimuler la production des lipides constituant le sébum, par les cellules de la glande sébacée (les sébocytes), serait donc d'un intérêt certain pour le traitement des peaux sèches oligoséborrhéiques, c'est-à-dire présentant un taux de sébum inférieur à 100 µg/cm² au niveau du front.

A cette fin, il a été proposé dans le brevet US-4,496,556 d'utiliser la DHEA, un stéroïde sécrété par les glandes surrénales, ou ses esters, administrés par voie topique, pour augmenter la production de sébum.

- 5 Toutefois, pour des questions réglementaires, il n'est pas toujours possible d'utiliser ce type de composés dans le domaine cosmétique. En outre, son efficacité n'est pas suffisante sur les peaux oligoséborrhéiques. Il subsiste donc le besoin de disposer de composés cosmétiquement acceptables, permettant de stimuler efficacement la fonction sébacée en vue de traiter les peaux sèches oligoséborrhéiques.

10

La demanderesse a maintenant découvert avec étonnement que certains éthers d'hydroxystilbène permettaient de satisfaire ce besoin.

- Les hydroxystilbènes tels que le resvératrol et la pinosylvine sont des stilbènes
15 produits par les plantes, notamment la vigne (feuilles, sarments, fruit) et les plantes du genre *Polygonum*, en particulier *Polygonum cuspidatum*. Ces composés ont notamment été décrits comme capables de diminuer l'adhésion des micro-organismes sur la peau et utiles, de ce fait, dans des produits cosmétiques ou dermatologiques destinés à traiter l'acné, les pellicules ou les mauvaises odeurs, et plus
20 particulièrement dans des produits d'hygiène corporelle (EP-0 953 345). Il a également été suggéré de les utiliser en combinaison avec des rétinoïdes, pour potentialiser l'effet de ces derniers, notamment en vue d'éclaircir la peau (WO 01/43705).

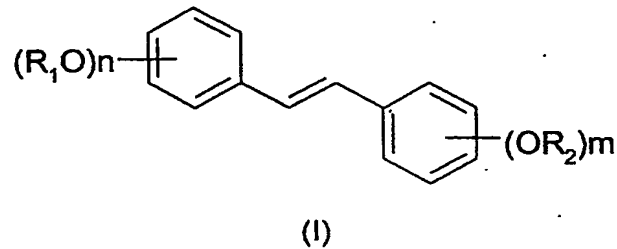
- Toutefois, à la connaissance de la Demanderesse, il n'a encore jamais été suggéré
25 que les alkyléthers d'hydroxystilbènes pouvaient être utiles dans le traitement des peaux sèches, en particulier des peaux oligoséborrhéiques.

- Au contraire, le resvératrol a été décrit comme inhibiteur de 5 α -réductase et trouve donc naturellement une application dans le traitement des peaux grasses. (FR-2 816
30 843). De fait, la Demanderesse a vérifié que le resvératrol diminuait la capacité des sébocytes à produire du sébum.

Or, contre toute attente, la Demanderesse a découvert que les alkyléthers d'hydroxystilbènes augmentaient la capacité des sébocytes à produire du sébum.

35

La présente invention a donc pour objet un procédé de traitement cosmétique des peaux sèches ou du cuir chevelu sec, comprenant l'application topique sur la peau ou le cuir chevelu d'une composition renfermant, dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un alkyléther d'hydroxystilbène de formule (I) :



ou son isomère *cis*, dans laquelle R_1 , R_2 désignent indépendamment un groupe alkyle en C_1 - C_6 , linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, et

10 m et n sont indépendamment des entiers compris entre 0 et 3, étant entendu que m et n ne peuvent pas être simultanément nuls.

Elle a également pour objet l'utilisation cosmétique d'au moins un alkyléther d'hydroxystilbène de formule (I), tel que défini précédemment, en tant qu'agent pour le
15 traitement des peaux sèches ou du cuir chevelu sec.

La composition utilisée selon l'invention est particulièrement bien adaptée au traitement des peaux et cuirs chevelus oligoséborrhéiques et elle est donc
20 avantageusement appliquée sur des personnes présentant un taux de sébum inférieur à $100 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, mesuré au niveau du front, par exemple au moyen de la méthode décrite dans FR-2 368 708.

La composition selon l'invention permet de restaurer la production de sébum par les sébocytes et, par là-même, d'améliorer le confort des peaux et cuirs chevelus secs.
25 Elle permet également de lutter contre le tiraillement de la peau et/ou l'aspect terne et/ou atone de la peau et/ou des cheveux, conséquences de leur dessèchement.

L'invention a encore pour objet l'utilisation d'un alkyléther d'hydroxystilbène, tel que défini précédemment, pour la préparation d'une composition, notamment
30 dermatologique, destinée à traiter les désordres liés aux peaux sèches oligoséborrhéiques, en particulier les dermites.

Les composés de formule (I) préférés pour une utilisation dans la présente invention sont ceux pour lesquels $n = 2$ et $m = 0$ ou 1 , c'est-à-dire les alkyléthers de resvératrol et de pinosylvine, en particulier les éthers méthyliques de ces hydroxystilbènes, c'est-à-dire les composés dans lesquels tous les groupes R_1 , R_2 désignent un radical méthyle.

Les alkyléthers d'hydroxystilbènes selon l'invention peuvent être préparés selon des procédés de synthèse consistant à utiliser différentes réactions de couplage, par exemple celles connues sous le nom de Mc Murry (N. A. Ali, K. Kondo, Y. Tsuda, *Chem. Pharm. Bull.*, 40(5), 1130-1136, (1992)), Wittig (N. A. Ali, K. Kondo, Y. Tsuda, *Chem. Pharm. Bull.*, 40(5), 1130-1136, (1992)), Perkin (Spath E., Kromp K., *Chem. Ber.*, 1941, 74, 189-192) et Heck (*Synlett*, 1998, 792).

Le triméthyléther de resvératrol peut notamment être obtenu par synthèse selon le procédé décrit dans *Phytochemistry*, 24(7), 2309-12 (1998) et illustré à la Figure 1.

Selon ce procédé, de l'alcool diméthoxybenzylique commercial est transformé en bromure correspondant, qui est lui-même converti en diéthyl phosphonate. Le rendement est de 84% après purification et distillation. L'étape clé de la synthèse est la réaction de Wittig-Horner. A partir du diéthyl phosphonate et de para-méthoxybenzaldéhyde, en présence de méthylate de sodium dans le THF, on forme l'oléfine souhaitée avec un rendement de 88% après purification par filtration sur silice.

25

Le diméthyléther de pinosylvine est par ailleurs disponible dans le commerce auprès de la société APIN CHEMICALS.

La quantité d'alkyléther d'hydroxystilbène utilisable selon l'invention est bien entendu fonction de l'effet recherché et peut donc varier dans une large mesure. Pour donner un ordre de grandeur, on peut utiliser l'alkyléther d'hydroxystilbène en une quantité représentant de 0,001% à 5% du poids total de la composition, préférentiellement en une quantité représentant de 0,05% à 1% du poids total de la composition.

30

La composition selon l'invention est généralement adaptée à une application topique sur la peau et/ou le cuir chevelu et elle contient donc un milieu physiologiquement acceptable, c'est-à-dire compatible avec la peau, ses phanères (cils, ongles, cheveux) et/ou les muqueuses.

5

Cette composition peut se présenter sous toutes les formes galéniques normalement utilisées dans les domaines cosmétique et dermatologique, et elle peut être notamment sous forme d'une solution huileuse éventuellement gélifiée, d'une dispersion du type lotion éventuellement biphasée, d'une émulsion obtenue par
10 dispersion d'une phase grasse dans une phase aqueuse (H/E) ou inversement (E/H), ou d'une émulsion triple (E/H/E ou H/E/H) ou d'une dispersion vésiculaire de type ionique et/ou non ionique. Ces compositions sont préparées selon les méthodes usuelles. On préfère utiliser selon cette invention une composition sous la forme d'une émulsion huile-dans-eau.

15

Cette composition peut être plus ou moins fluide et avoir l'aspect d'une crème blanche ou colorée, d'une pommade, d'un lait, d'une lotion, d'un sérum, d'une pâte, d'une
mousse. Elle peut éventuellement être appliquée sous forme d'aérosol. Elle peut également se présenter sous forme solide, en particulier sous forme de stick. Elle peut
20 être utilisée comme produit de soin et/ou de nettoyage / démaquillage et/ou de maquillage de la peau. Elle peut aussi être utilisée comme shampooing ou après-shampooing.

De façon connue, la composition utilisée selon l'invention peut contenir également les
25 adjuvants habituels dans le domaine cosmétique, tels que les gélifiants hydrophiles ou lipophiles, les actifs hydrophiles ou lipophiles, les conservateurs, les antioxydants, les solvants, les parfums, les charges, les filtres, les pigments, les absorbeurs d'odeur et les matières colorantes. Les quantités de ces différents adjuvants sont celles classiquement utilisées dans le domaine considéré, et par exemple de 0,01 à 20% du
30 poids total de la composition. Ces adjuvants, selon leur nature, peuvent être introduits dans la phase grasse, dans la phase aqueuse ou dans les vésicules lipidiques. En tout état de cause, ces adjuvants, ainsi que leurs proportions, seront choisis de manière à ne pas nuire aux propriétés recherchées des alkyléthers d'hydroxystilbènes selon l'invention.

35

Lorsque la composition utilisée selon l'invention est une émulsion, la proportion de la phase grasse peut aller de 5 à 80 % en poids, et de préférence de 5 à 50 % en poids par rapport au poids total de la composition. Les huiles, les émulsionnants et les co-émulsionnants utilisés dans la composition sous forme d'émulsion sont choisis parmi
5 ceux classiquement utilisés dans le domaine considéré. L'émulsionnant et le co-émulsionnant sont présents, dans la composition, en une proportion allant de 0,3 à 30 % en poids, et de préférence de 0,5 à 20 % en poids par rapport au poids total de la composition.

- 10 Comme huiles utilisables dans l'invention, on peut citer les huiles minérales (huile de vaseline), les huiles d'origine végétale (huile d'avocat, huile de soja), les huiles d'origine animale (lanoline), les huiles de synthèse (perhydrosqualène), les huiles siliconées (cyclométhicone) et les huiles fluorées (perfluoropolyéthers). On peut aussi
15 utiliser comme matières grasses des alcools gras (alcool cétylique), des acides gras, des cires (cire de carnauba, ozokérite).

Comme émulsionnants et coémulsionnants utilisables dans l'invention, on peut citer par exemple les esters d'acide gras et de polyéthylène glycol tels que le stéarate de PEG-100, et les esters d'acide gras et de glycérine tels que le stéarate de glycéryle.

20

- Comme gélifiants hydrophiles, on peut citer en particulier les polymères carboxyviniliques (carbomer), les copolymères acryliques tels que les copolymères d'acrylates/alkylacrylates, les polyacrylamides, les polysaccharides, les gommes naturelles et les argiles, et, comme gélifiants lipophiles, on peut citer les argiles
25 modifiées comme les bentones, les sels métalliques d'acides gras, la silice hydrophobe et les polyéthylènes.

- Comme actifs, il sera avantageux d'introduire dans la composition utilisée selon l'invention au moins un composé choisi parmi : les agents desquamants ; les agents
30 anti-bactériens ; les agents hydratants ; les agents apaisants ; et les agents stimulant la prolifération et/ou la différenciation des kératinocytes.

- En effet, la stimulation de la séborrhée par les alkyléthers d'hydroxystilbènes selon l'invention peut, chez certaines personnes, fournir un terrain de prolifération pour la
35 microflore résidente de l'ostium folliculaire (*Propionibacterium acnes* en particulier),

provoquant ainsi une hydrolyse importante des triglycérides du sébum en acides gras libres et la réduction des insaturations des acides gras poly-insaturés (acide linoléique en particulier). Ces deux phénomènes peuvent concourir à une kératinisation de l'infundibulum et à la formation d'un micro-comédon. Celui-ci peut dégénérer en
 5 comédon, bouchant et dilatant le pore de façon inesthétique. A un stade plus avancé, ce bouchon peut diverger vers une lésion acnéique inflammatoire.

L'ajout d'agents desquamants ou régulant la prolifération ou la différenciation des kératinocytes à la composition selon l'invention permettent d'éviter la formation de ces
 10 comédons. De même, des agents anti-bactériens ou bactériostatiques permettent, en modérant la prolifération de la microflore résidente, d'obtenir le même effet.

En outre, les agents hydratants peuvent compléter l'effet obtenu à l'aide des alkyléthers d'hydroxystilbènes selon l'invention, et les agents apaisants sont utiles pour
 15 améliorer le confort des peaux sèches oligoséborrhéiques.

Des exemples de tels actifs additionnels sont donnés ci-dessous.

Agents desquamants

20

Par "agent desquamant", on entend tout composé capable d'agir :

- soit directement sur la desquamation en favorisant l'exfoliation, tel que les β -hydroxyacides, en particulier l'acide salicylique et ses dérivés (dont l'acide n-octanoyl
 25 5-salicylique) ; les α -hydroxyacides, tels que les acides glycolique, citrique, lactique, tartrique, malique ou mandélique ; l'urée ; l'acide gentisique ; les oligofucoses ; l'acide cinnamique ; l'extrait de Saphora japonica ; le resvératrol ;

- soit sur les enzymes impliquées dans la desquamation ou la dégradation des
 30 cornéodesmosomes, les glycosidases, la stratum corneum chymotryptic enzym (SCCE) voire d'autres protéases (trypsine, chymotrypsine-like). On peut citer les agents chélatant des sels minéraux : l'EDTA ; l'acide N-acyl-N,N',N' éthylène diaminetriacétique ; les composés aminosulfoniques et en particulier l'acide (N-2 hydroxyéthylpiperazine-N-2-éthane) sulfonique (HEPES) ; les dérivés de l'acide 2-
 35 oxothiazolidine-4-carboxylique (procystéine) ; les dérivés d'acides alpha aminés de

type glycine (tels que décrits dans EP-0 852 949, ainsi que le méthyl glycine diacétate de sodium commercialisé par BASF sous la dénomination commerciale TRILON M) ; le miel ; les dérivés de sucre tels que l'O-octanoyl-6-D-maltose et la N-acétyl glucosamine.

5

Agent hydratant

Par "agent hydratant", on entend :

- 10 - soit un composé agissant sur la fonction barrière, en vue de maintenir l'hydratation du stratum corneum, ou un composé occlusif. On peut citer les céramides, les composés à base sphingoïde, les lécithines, les glycosphingolipides, les phospholipides, le cholestérol et ses dérivés, les phytostérols (stigmastérol, β -sitostérol, campestérol), les acides gras essentiels, le 1-2 diacylglycérol, la 4-
15 chromanone, les triterpènes pentacycliques tels que l'acide ursolique, la vaseline et la lanoline ;
- soit un composé augmentant directement la teneur en eau du stratum corneum, tel que le thréalose et ses dérivés, l'acide hyaluronique et ses dérivés, le glycérol, le
20 pentanediol, le pidolate de sodium, la sérine, le xylitol, le lactate de sodium, le polyacrylate de glycérol, l'ectoïne et ses dérivés, le chitosane, les oligo- et polysaccharides, les carbonates cycliques, l'acide N-lauroyl pyrrolidone carboxylique, et la N- α -benzoyl-L-arginine ;
- 25 - soit un composé activant les glandes sébacées tel que la DHEA et ses dérivés, et la vitamine D et ses dérivés.

Agents stimulant la prolifération et/ou la différenciation des kératinocytes

- 30 Les agents stimulant la prolifération des kératinocytes, utilisables dans la composition selon l'invention, comprennent notamment les rétinoïdes tels que le rétinol et ses esters, dont le palmitate de rétinyle ; le phloroglucinol ; les extraits de tourteaux de noix commercialisés par la société GATTEFOSSE ; et les extraits de *Solanum tuberosum* commercialisés par la société SEDERMA.

35

- Les agents stimulant la différenciation des kératinocytes comprennent par exemple les minéraux tels que le calcium ; l'extrait de lupin commercialisé par la société SILAB sous la dénomination commerciale Photopréventine®; le beta-sitosteryl sulfate de sodium commercialisé par la société SEPORGA sous la dénomination commerciale
- 5 Phytocohésine® ; et l'extrait de maïs commercialisé par la société SOLABIA sous la dénomination commerciale Phytovityl®.

Agents apaisants

- 10 Parmi les matières premières efficaces comme agents apaisants, on peut citer de façon non limitative les actifs suivants : les triterpènes pentacycliques, comme l'acide β -glycyrrhétinique et ses sels et/ou ses dérivés (acide glycyrrhétique monoglucuronide, stearyl glycyrrhetinate, acide 3- stéaroyloxy glycyrrhétique), l'acide ursolique et ses sels, l'acide oléanolique et ses sels, l'acide bétulinique et ses sels ; les extraits de
- 15 *Paeonia suffruticosa* et/ou *lactiflora*, de *Rosmarinus officinalis*, d'épilobe, de *Pygeum*, de *Boswellia serrata*, de *Centipeda cunnighami*, d'*Helianthus annuus*, de *Cola nitida*, de clou de girofle et de *Bacopa moniera* ; les sels de l'acide salicylique et en particulier le salicylate de zinc ; les extraits d'algues, en particulier de *Laminaria saccharina* ; l'huile de Canola, les huiles insaturées en oméga 3 telles que les huiles
- 20 de rosier muscat, de cassis, d'ecchium, de poisson ; l' α -bisabolol et les extraits de camomille ; l'allantoïne ; le diesterphosphorique de vitamine E et C ; la capryloyl glycine ; les tocotrienols ; le piperonal ; l'aloë vera ; les phytostérols ; les sels de strontium ; les eaux thermales et en particulier l'eau thermale du bassin de Vichy et l'eau thermale de La Roche Posay ; les extraits bactériens et en particulier l'extrait de
- 25 bactéries filamenteuses non photosynthétiques décrit dans la demande de brevet EP-0 761 204, préparé de préférence à partir de bactéries appartenant à l'ordre des Beggiatoales, et plus particulièrement une souche de *Vitreoscilla filiformis* ; un extrait de cellules (de préférence indifférenciées) d'au moins un végétal de la famille des Iridacées, obtenu par culture *in vitro*, de préférence un extrait aqueux d'*Iris pallida*,
- 30 comme décrit notamment dans la demande EP-0 765 668 ; un extrait végétal de la famille des Rosacées, de préférence cultivé *in vivo*, avantageusement de l'espèce *Rosa gallica*, plus préférentiellement un extrait hydroglycolique de pétales de *Rosa gallica*, comme décrit notamment dans la demande de brevet EP-0 909 556.

35 Agents anti-bactériens

Les agents antibactériens susceptibles d'être utilisés dans la présente invention peuvent notamment être choisis parmi le 2,4,4'-trichloro-2'-hydroxy diphényl éther (ou triclosan), le 3,4,4'-trichlorobanilide, le phénoxyéthanol, le phénoxypropanol, le
 5 phénoxyisopropanol, l'acide undécylénique et ses sels, l'acide 3-hydroxy benzoïque, l'acide 4-hydroxy benzoïque, l'acide phytique, l'acide N-acétyl-L-cystéine, l'acide lipoïque, l'acide azélaïque et ses sels, l'acide arachidonique, le 2,4,4'-trichloro-2'-hydroxy diphényl éther, le 3,4,4'-trichlorocarbanalide, l'octopirox, l'octoxyglycérine, l'octanoylglycine, le caprylyl glycol, l'acide 10-hydroxy-2-décanoïque, le dichlorophenyl
 10 imidazol dioxolan et ses dérivés décrits dans le brevet WO9318743, le farnesol, les phytosphingosines et leurs mélanges.

L'invention sera maintenant illustrée par les exemples non limitatifs suivants. Dans ces exemples, les quantités sont indiquées en pourcentage pondéral.

15

EXEMPLES

Exemple 1 : Mise en évidence de l'activité des alkyléthers d'hydroxystilbènes sur la lipogénèse

20

Le triméthyléther de resvératrol a été testé sur un modèle de sébocytes humains immortalisés en culture, issus de la lignée SZ95 décrite dans Zouboulis, C.C., Seltmann, H., Neltzel, H. & Orfanos, C.E., Establishment and Characterization of an Immortalized Human Sebaceous Gland Cell Line, J. Invest. Dermatol., 113, 1011-1020
 25 (1999).

Le test a consisté à mesurer la quantité de lipides produite par les sébocytes de la lignée (à confluence), en présence ou non d'agent actif, dilué dans le DMSO à deux concentrations différentes, de telle sorte que la quantité finale de DMSO dans le milieu
 30 de culture soit 0,1% et la quantité de triméthyléther de resvératrol de 0,01% (4×10^{-4} M) et 0,001% (4×10^{-5} M), respectivement. Après 24 heures de traitement, les cellules adhérentes sont traitées par du Rouge de Nile ($1 \mu\text{g/ml}$). Le contenu en lipides est ensuite quantifié par mesure de la fluorescence du colorant (deux couples d'excitation/émission : 485-540nm pour les lipides neutres et 540-620 nm pour les

lipides non neutres). Les résultats sont donnés pour les lipides totaux (combinaison des deux mesures).

- 5 L'expérience est réalisée en sixplicates (produits dosés et témoin) en plaque de 96 puits et renouvelée quatre fois.

Les résultats sont rassemblés dans le Tableau ci-dessous :

Concentration en triméthyléther de resvératrol	VARIATION DES LIPIDES (par rapport au témoin)	p (test de Student)
0,01%	+ 46 %	0,004
0,001%	+ 36 %	0,009

- 10 Comme il ressort de ce Tableau, le triméthyléther de resvératrol induit une augmentation significative de la lipogénèse sébocytaire. Par comparaison, le resvératrol, testé dans les mêmes conditions et aux mêmes concentrations, inhibe significativement la lipogénèse, respectivement de 20% et 67%.

15

Exemple 2 : Composition cosmétique

Cette composition est préparée de manière classique pour l'homme du métier. Les quantités données dans ces exemples sont indiquées en pourcentages pondéraux.

20

Triméthyléther de resvératrol	0,5 %
Acide n-octanoyl-5-salicylique	1 %
Méthylparaben	0,1 %
Propylparaben	0,1 %

25

Lanoline	5 %
Huile de vaseline	4 %
Huile de sésame	4 %
Alcool cétylique	5 %
Monostéarate de glycérol	2 %

30

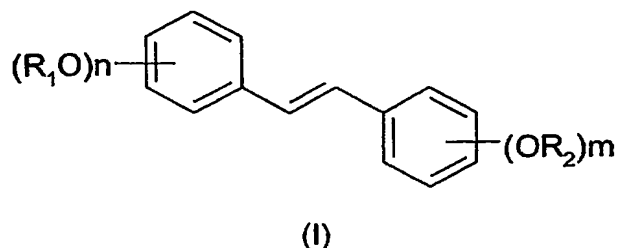
Triéthanolamine	1 %
Propylène glycol	5 %

Carbomer 940		0,1	%
Eau	qsp	100	%

Cette crème, utilisée en applications bi-quotidiennes, permet de raviver l'éclat des
5 peaux sèches.

REVENDEICATIONS

1. Procédé de traitement cosmétique des peaux sèches ou du cuir chevelu sec, comprenant l'application topique sur la peau ou le cuir chevelu d'une composition renfermant, dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un alkyléther d'hydroxystilbène de formule (I) :



- ou son isomère *cis*, dans laquelle R_1 , R_2 désignent indépendamment un groupe alkyle en C_1 - C_6 , linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, et m et n sont indépendamment des entiers compris entre 0 et 3, étant entendu que m et n ne peuvent pas être simultanément nuls.
2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que $n = 2$ et $m = 0$ ou 1.
3. Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que tous les groupes R_1 , R_2 désignent un radical méthyle.
4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que l'alkyléther d'hydroxystilbène représente de 0,05% à 1% du poids total de la composition.
5. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que ladite composition renferme en outre au moins un agent desquamant.
6. Procédé selon la revendication 5, caractérisée en ce que ledit agent desquamant est choisi parmi : l'acide salicylique et ses dérivés (dont l'acide n-octanoyl 5-salicylique) ; les α -hydroxyacides, tels que les acides glycolique, citrique, lactique, tartrique, malique ou mandélique ; l'urée ; l'acide gentisique ; les oligofucoses ; l'acide cinnamique ; l'extrait de *Saphora japonica* ; le resvératrol ; l'EDTA ; l'acide N-acyl-

N,N',N' éthylène diaminetriacétique ; les composés aminosulfoniques et en particulier l'acide (N-2 hydroxyéthylpiperazine-N-2-éthane) sulfonique (HEPES) ; les dérivés de l'acide 2-oxothiazolidine-4-carboxylique (procystéine) ; les dérivés d'acides alpha aminés de type glycine (tels que le méthyl glycine diacétate de sodium) ; le miel ; et les
 5 dérivés de sucre tels que l'O-octanoyl-6-D-maltose et la N-acétyl glucosamine.

7. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que ladite composition renferme en outre un agent hydratant.

10 8. Procédé selon la revendication 7, caractérisée en ce que ledit agent hydratant est choisi parmi : les céramides, les composés à base sphingoïde, les lecithines, les glycosphingolipides, les phospholipides, le cholestérol et ses dérivés, les phytostérols (stigmastérol, β -sitostérol, campestérol), les acides gras essentiels, le 1-2 diacylglycérol, la 4-chromanone, les triterpènes pentacycliques tels que l'acide
 15 ursolique, la vaseline et la lanoline ; le thréaloïse et ses dérivés, l'acide hyaluronique et ses dérivés, le glycérol, le pentanediol, le pidolate de sodium, la sérine, le xylitol, le lactate de sodium, le polyacrylate de glycérol, l'ectoïne et ses dérivés, le chitosane, les oligo- et polysaccharides, les carbonates cycliques, l'acide N-lauroyl pyrrolidone carboxylique, la N- α -benzoyl-L-arginine ; la DHEA et ses dérivés ; et la vitamine D et
 20 ses dérivés.

9. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée en ce que la composition renferme en outre au moins un agent stimulant la prolifération et/ou la différenciation des kératinocytes

25

10. Procédé selon la revendication 9, caractérisé en ce que ledit agent est choisi parmi le rétinol et ses esters.

11. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée en ce que
 30 ladite composition renferme en outre au moins un agent apaisant.

12. Procédé selon la revendication 11, caractérisée en ce que ledit agent apaisant est choisi parmi : les triterpènes pentacycliques, comme l'acide β -glycyrrhétinique et ses sels et/ou ses dérivés, l'acide ursolique et ses sels, l'acide oléanolique et ses sels,
 35 l'acide bétulinique et ses sels ; les extraits de *Paeonia suffruticosa* et/ou *lactiflora*, de

Rosmarinus officinalis, d'épilobe, de Pygeum, de Boswellia serrata, de Centipeda cunnighami, d'Helianthus annuus, de Cola nitida, de clou de girofle et de Bacopa moniera ; les sels de l'acide salicylique et en particulier le salicylate de zinc ; les extraits d'algues, en particulier de Laminaria saccharina ; l'huile de Canola, les huiles
 5 insaturées en oméga 3 telles que les huiles de rosier muscat, de cassis, d'ecchium, de poisson ; l' α -bisabolol et les extraits de camomille ; l'allantoïne ; le diesterphosphorique de vitamine E et C ; la capryloyl glycine ; les tocotrienols ; le piperonal ; l'aloë vera ; les phytostérols ; une souche de *Vitreoscilla filiformis*, un extrait aqueux d'*Iris pallida* et un extrait hydroglycolique de pétales de *Rosa gallica*.

10

13. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisée en ce que la composition renferme en outre au moins un agent antibactérien.

14. Procédé selon la revendication 13, caractérisée en ce que ledit agent antibactérien
 15 est choisi parmi : le triclosan, le phénoxyéthanol, l'octoxyglycérine, l'octanoylglycine, l'acide 10-hydroxy-2-décanoïque, le caprylyl glycol, le farnesol et l'acide azélaïque.

15. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, caractérisée en ce que la composition est sous la forme d'une émulsion huile-dans-eau.

20

16. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, caractérisé en ce que la composition est appliquée sur des personnes présentant un taux de sébum inférieur à 100 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ au niveau du front.

25 17. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, caractérisé en ce qu'il est destiné à lutter contre le tiraillement de la peau et/ou l'aspect terne et/ou atone de la peau et/ou des cheveux.

18. Utilisation cosmétique d'au moins un alkyléther d'hydroxystilbène de formule (I), tel
 30 que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 3, en tant qu'agent pour le traitement des peaux sèches ou du cuir chevelu sec.

19. Utilisation d'au moins un alkyléther d'hydroxystilbène de formule (I), tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 3, pour la préparation d'une composition
 35 destinée à traiter les désordres liés aux peaux sèches oligoséborrhéiques.

20. Utilisation selon la revendication 19, caractérisée en ce que lesdits désordres sont les dermites.

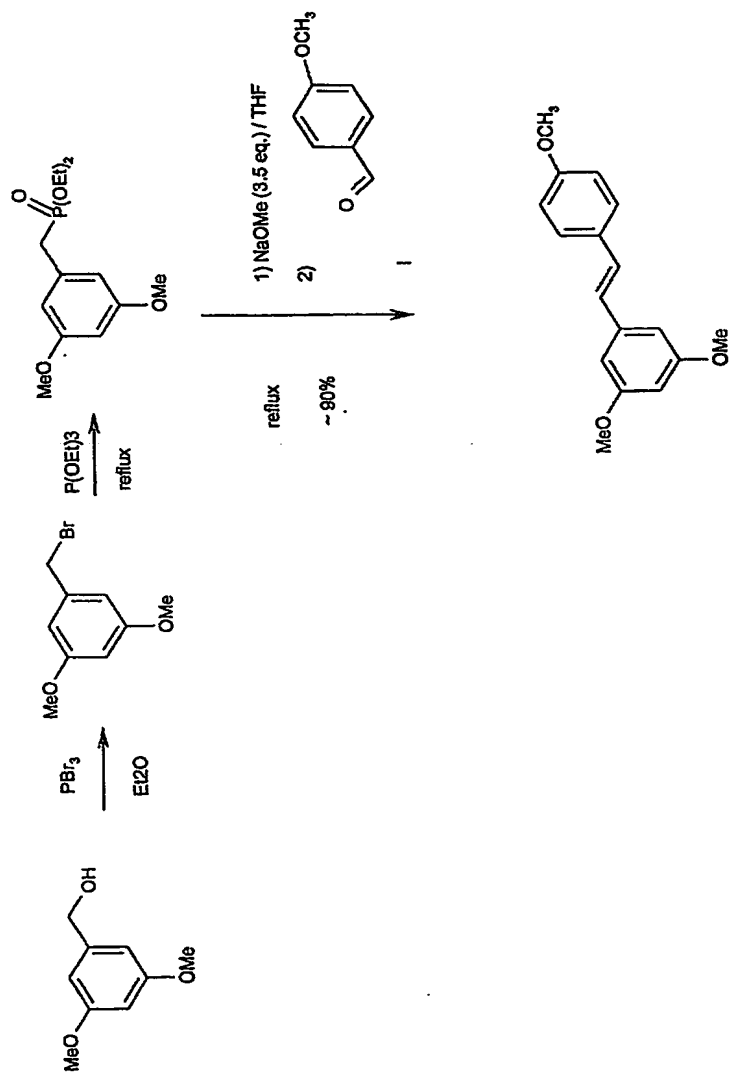


FIGURE UNIQUE

DÉPARTEMENT DES BREVETS


26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1.. / 1..
(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

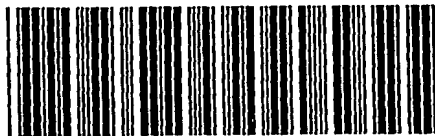
Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)		OA02462/ER	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		0216113	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Utilisation d'un alkyléther d'hydroxystilbène pour le traitement des peaux sèches.			
LE(S) DEMANDEUR(S) : L'ORÉAL 14, rue Royale 75008 PARIS France			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		DALKO	
Prénoms		Maria	
Adresse	Rue	16, Résidence du Château de Courcelles	
	Code postal et ville	91190	GIF S/YVETTE
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		RUBINSTENN	
Prénoms		Gilles	
Adresse	Rue	295, rue St Jacques	
	Code postal et ville	75005	PARIS
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) 18 Décembre 2002 Emmanuelle RENARD			

PCT Application

EP0312507



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☒ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.